

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 103 00 982.5
Anmeldetag: 14. Januar 2003
Anmelder/Inhaber: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG,
Ingelheim/DE
Bezeichnung: Pulverinhalator
IPC: A 61 M, A 61 K, B 65 D

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 27. November 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident

Im Auftrag

Sieck

Pulverinhalator

Die Erfindung betrifft Pulverinhalatoren, bei denen zumindest ein Teil der inneren Oberflächen, die mit dem Pulveraerosol in Berührung kommen können, mikrostrukturiert ist. Bevorzugt handelt es sich dabei um einen nach dem Bernoulli-Prinzip arbeitenden Pulverinhalator
5 (Bernoulli-Inhalator).

Stand der Technik

Die Literatur kennt mehrere nach verschiedenen Prinzipien arbeitende Pulverinhalatoren. Da erfindungsgemäß die Bernoulli-Inhalatoren bevorzugt sind, werden diese zunächst besprochen.

10 Den Bernoulli-Inhalatoren ist gemeinsam, dass der auszubringende Wirkstoff in einer zylinderartigen Kapsel gelagert wird und diese Kapsel in eine Kapselkammer des Inhalators eingesetzt wird. Die Kapselkammer ist dabei meist ebenfalls zylindrisch ausgebildet, wobei sie etwas länger und etwas breiter als die Kapsel ist, so dass die Kapsel in ihr zwar sowohl vertikal als auch horizontal vibrieren kann, dabei aber im wesentlichen parallel zur Kammerachse
15 ausgerichtet bleibt. Die Kapselkammer weist im Bereich eines der beiden Enden einen Lufteinlass und im Bereich des anderen Endes eine Luftauslassöffnung auf. Der Luftauslass (Luftkanal) führt zu einem Mundstück. Zum Ausbringen des aktiven Kapselinhalts wird zunächst die Kapsel an üblicherweise zwei Stellen am längsseitigen Mantel geöffnet. In der Regel finden sich die Öffnungen in der Nähe der beiden längsseitigen Enden der Kapsel. Wird
20 nun in der Kapselkammer ein Luftstrom vom Lufteinlass zum Luftauslass erzeugt, führt dieser entlang der Längsachse der Kapsel und bewirkt dabei zweierlei: Zum einen wird die Kapsel durch den Luftstrom hauptsächlich entlang ihrer Längsachse bewegt. Dabei kann sie auch in einem geringen Bereich vibrieren. Zum anderen erzeugt die an den beiden Kapselöffnungen entlang strömende Luft vor den Kapselöffnungen gegenüber dem Kapselinneren einen
25 Unterdruck, so dass das in der Kapsel befindliche Pulver vom Luftstrom mitgerissen und dabei vernebelt wird.

Die für solche Inhalatoren üblicherweise verwendeten Kapseln bestehen aus zwei becherartigen Teilen, die teleskopartig ineinander einsteckbar sind. Die äussere Form einer solchen
30 zusammengesteckten Kapsel ist die eines geschlossenen Zylinders mit halbkugelförmigen Enden. Der Zylinder weist eine Längsachse und eine Querachse auf. Die Längsachse ist dabei

diejenige Achse, die parallel zu den Erzeugenden des Zylindermantels liegt. Die Längsachse ist länger als die Querachse, so dass der Längsschnitt der Kapsel eine ovale, der Querschnitt eine kreisförmige Geometrie aufweist.

- 5 Üblicherweise bestehen die Kapseln für Pulverinhalativa aus Hartgelatine, sie können jedoch auch aus einem Kunststoffmaterial bestehen. In diesem Zusammenhang wird auf die EP 1100474 verwiesen.

Die DE 3345722 offenbart einen nach dem Bernoulli-Prinzip arbeitenden Inhalator aus zwei in
10 radialer Richtung gegeneinander beweglichen Gehäuseelementen mit einer einzigen Kapselkammer. Die innere Oberfläche der hohlzylinderartigen Kapselkammer ist glatt.

Die WO 91/02558 offenbart einen anderen Bernoulli-Inhalator, wobei jedoch anstelle einer
15 einzigen Kapselkammer mehrere Kapselkammern ähnlich wie ein Revolvermagazin zusammengefasst sind. Die offenen Seiten dieses Magazins werden durch Wände begrenzt, wobei sich nur an einer Stelle in diesen Wänden der Lufteinlass bzw. Luftauslass befindet. Dieses Magazin ist drehbar so gelagert, dass eine Kapselkammer nur in einer bestimmten Position mit dem Lufteinlass, dem Luftauslass und den zum Öffnen der Kapsel notwendigen Schneideelementen in Verbindung steht.

20 Auch die EP 0911047 offenbart einen Bernoulli-Inhalator. Dieser besteht aus a) einem nach oben hin offenen, becherförmigen Unterteil, b) einer Platte, welche die Öffnung des Unterteils bedeckt und senkrecht zu der eine Kapselkammer der oben beschriebenen Art ausgebildet ist, wobei an der Kapselkammer ein gegen eine Feder beweglicher Knopf vorgesehen ist, der zwei
25 geschliffene Nadeln zum Öffnen der Kapsel aufweist, c) einem Oberteil mit einem Mundrohr, das - ein Pulveraerosol leiten könnend - mit der Kapselkammer verbunden ist und d) einem Deckel. Dabei sind die Elemente a), b) c) und d) durch ein gemeinsames Scharnierelement miteinander verbunden, so dass sie gegeneinander klappbar bewegt werden können. Daneben beschreibt diese Patentanmeldung einen Kapselhalter, wobei der Kapselhalter als Loch
30 in der Platte b) ausgebildet sein kann und am Rand Rippen aufweist. Die Kapsel wird in diesen Kapselhalter zum Zweck der Bevorratung eingeklemmt.

Die FR-A-2 146 202 beschreibt ein Pulverinhalationsgerät mit einer flachen zylindrischen Kammer zur Aufnahme einer Kapsel. Die an den Enden geöffnete Kapsel rotiert beim Inhalationsvorgang, durch tangential einströmende Luft angetrieben, um ihre Querachse.

5

In der US-A-4 069 819 ist ein Pulverinhalator beschrieben, bei dem die Kapsel durch den Boden der Kapselkammer aufgestochen und während der Inhalation durch die in der Nähe des Bodens tangential eintretende Luft in Bewegung versetzt wird. Nachbau und Prüfung des Inhalators gemäss der US-A-4 069 819 zeigten, dass die Wirkstoffausbringung ungleichmässig und sehr
10 unvollständig (unter 40%) ist, während für die oben beschriebenen Bernoulli-Inhalatoren bei Verwendung der gleichen Kapseln und Pulver regelmässig eine Entleerung von über 90% erreicht wurde.

Zu weiteren nicht nach dem Bernoulli-Prinzip arbeitende Pulverinhalatoren zählen z.B. die in der
15 DE 3348370 und in der DE 3336486 offenbarten Inhalatoren, die eine scheibenförmige Blisterpackung, die mehrere kreisförmig angeordnete Blister aufweist, beinhalten. Die einzelnen Blister enthalten jeweils eine Dosis eines zur Inhalation bestimmten Medikamenten-Pulvers. Die Blisterpackung enthält dabei die zu applizierenden Dosen des Medikamentenpulvers ungekapselt. Die Blisterpackung befindet sich bei diesen Inhalatoren in einer Kammer
20 (Vorratskammer) und jeder der Blister kann an zwei gegenüberliegenden Seiten senkrecht zur Scheibenebene durchstochen werden. Ein Luftkanal verbindet die geöffneten Blister mit dem Mundstück. Beispielhaft wird der Inhalator der DE 3336486 näher beschrieben. Dieser weist ein Gehäuse auf, in dem sich eine Kammer (Vorratskammer) findet, die einen Lufteinlass aufweist und in welcher sich ein scheibenförmiger, runder Blister mit abgepackten Medikamententaschen
25 befindet. Der Blister ist lose mit einer runden, rotierbaren Scheibe verbunden. Auf der Scheibe sind umlaufend Löcher ausgebildet, die in axialer Richtung Kontakt mit den Medikamententaschen haben, d.h. die Taschen und Löcher liegen über- bzw. untereinander. Die Kammer weist einen Luftauslass auf. Der Inhalator weist auch einen Kolben auf, der so angeordnet ist, dass er jeweils eine Medikamententasche durchstossend öffnen kann, so dass das
30 Medikament in die Kammer freigesetzt wird und über ein Mundstück eingeatmet werden kann. Es wird auf die Zeichnungen der Patentanmeldung bzw. der US-Patentschrift verwiesen.

Die DE 4106379 beschreibt ein Inhalationsgerät, in das ein Blister oder ähnliches für ein pulverförmiges Medikament eingebracht werden kann. Der Blister besteht aus zwei voneinander abziehbaren Materialbahnen, die wenigstens einen Behälter definieren, in dem sich das
5 Medikament befindet. Das Gerät ist versehen mit einer Einrichtung, die zum Öffnen eines Behälters die beiden Materialbahnen an einer Öffnungsstation voneinander abzieht. Über ein Auslassteil, etwa ein Mundstück, das mit dem geöffneten Behälter verbunden ist, kann der Benutzer das pulverförmige Medikament aus dem geöffneten Behälter inhalieren. Dabei kann eine der Materialbahnen auch eine Trägerbahn mit mehreren Taschen sein und die andere
10 Materialbahn eine Abdeckbahn. Jede Tasche und der angrenzende Bereich der Abdeckbahn bilden dann einen Behälter. An der Öffnungsstation kann eine Antriebseinrichtung vorgesehen sein, die die Trägerbahn und die Abdeckbahn voneinander abzieht. Diese Antriebseinrichtung besteht z.B. aus zwei Antriebsrädern (z.B. Zahnräder), welche die Abdeckbahn in Antriebseingriff zwischen sich halten. Auch in diesem Fall definiert jeder einzelne Blister ein
15 Art Vorratskammer im Inhalator, die über einen Luftkanal mit dem Mundstück verbunden ist.

Die US 4524769 offenbart einen Pulverinhalator, der eine Düse (Mundstück) zum Ausbringen des Aerosols aufweist, einen Luftkanal und eine Vorratskammer für den Wirkstoff. Eine Membran kann zwischen dem Luftkanal und der Vorratskammer hin und her bewegt werden.
20 Diese Membran weist eine Vielzahl von Einrichtungen zur Aufnahme einer dosierten Wirkstoffmenge auf. Bevorzugt handelt es sich bei der Membran um eine Fördermembran, welche als Einrichtung bevorzugt Löcher oder perforierte Vertiefungen zum Transport von Wirkstoff aus der Vorratskammer in den Luftkanal aufweist. Dabei wird immer wenigstens eine der Einrichtungen zwischen dem Luftkanal und der Vorratskammer hin und her geschoben. Die
25 mit einer dosierten Wirkstoffmenge befüllte Einrichtung wird im Luftkanal entleert und wandert dann zurück in die Vorratskammer, um dort durch ein Befüllungsmittel wieder mit einer dosierten Menge an Wirkstoff befüllt zu werden. Der Pulverinhalator weist dementsprechend auch Mittel auf, mit deren Hilfe die Fördermembran bewegt wird, so dass die befüllten Einrichtungen mit dosierter Wirkstoffformulierung von der Vorratskammer zum Ort der
30 Wirkstoffausbringung, dem Luftkanal, transportiert wird und von da aus die leere Einrichtung zurück zur Vorratskammer. In der Düse kann auch ein Rotor angebracht sein.

Manche Inhalatoren weisen Prallplatten und dergleichen auf, die irgendwo zwischen Kapselkammer und Mundstück im Strömungsgang angebracht sind, um ggf. Agglomerate aufzubrechen.

5

Bei der Entwicklung eines jeden Pulverinhalators muss beachtet werden, dass es zu keiner grossen Ablagerung von Partikeln im Inhalator kommen kann, die seine Weiterverwendung aus Gründen der pharmazeutischen Qualität gefährden können. Deshalb und um eine optimale Ausbringung der Pulverformulierung zu gewährleisten, sind die Innenoberflächen all der Teile, die mit der Aerosolwolke in Berührung kommen können, besonders die Vorratskammer und das Mundstück besonders glatt gestaltet.

Um Verunreinigungen einer neuen Aerosolwolke mit alten abgelagerten Partikeln zu verhindern, kann es vorteilhaft sein, wenn der Pulverinhalator nach einem oder mehreren Inhalationsvorgang (-vorgängen) gereinigt wird, insbesondere die Teile, die mit der Pulverformulierung in Kontakt gekommen sind. Diese Reinigung ist notwendig, um eine Verschmutzung als nächstes einzuatmenden Aerosolwolke zu minimieren, d.h. um die pharmazeutische Qualität der nächsten zu applizierenden Aerosolwolke zu gewährleisten.

20 **Beschreibung der Erfindung**

Überraschend wurde nun festgestellt, dass Pulverinhalatoren, bei denen zumindest ein Teil der inneren Oberflächen, die mit dem Pulveraerosol in Berührung kommen können, mit einer mikro- oder nanostrukturierten Oberfläche versehen sind, kein schlechteres Ausbringungsverhalten aufweisen, als Pulverinhalatoren mit einer glatten Innenoberfläche in diesen Bereichen.

25

Gleichzeitig sind derartige Oberflächen besonders gut geeignet, um mit Wasser einfach gereinigt werden zu können, da die Reinigungsflüssigkeit auf der Oberfläche leicht abperlt und dabei jegliche Verunreinigung mit sich abführt.

30 Aus dem Stand der Technik sind keine Pulverinhalatoren mit einer mikro- oder nanostrukturierten Oberfläche bekannt.

Daher ist es eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung Pulverinhalatoren zu schaffen, die effizienter zu reinigen sind, ohne das Ausbringungsverhalten der Pulverformulierung zu beeinträchtigen.

5

Eine weitere Aufgabe besteht darin, bevorzugt derartige Bernoulli-Inhalatoren zu schaffen, d.h. Inhalatoren, die mit einer Kapsel beladen werden, welche die Wirkstoffformulierung beinhaltet.

10 Eine weitere Aufgabe besteht darin, die aus dem Stand der Technik bekannten Nachteile zu überwinden.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Der erfindungsgemäße Pulverinhalator besteht im wesentlichen wenigstens aus a) einem Mundstück und b) einem in das Mundstück einmündenden Luftkanal, der mit der zu applizierenden Wirkstoffformulierung bestückt werden kann. Optional enthält der Pulverinhalator eine gegebenenfalls mit einem Lufteinlasskanal oder einer Luftöffnung versehenen Kammer zur Aufnahme des Wirkstoffs, zur Aufnahme einer wirkstoffhaltigen Kapsel, einer wirkstoffhaltigen Blisterpackung und/oder zur Aufnahme eines wirkstoffhaltigen Förderbands.

20 Gegebenenfalls sind Vorrichtungen zum Öffnen der Blister oder Kapseln vorhanden.

• In der Vorratskammer oder dem Luftkanal wird der Arzneistoff mit Luft vermischt und durch das Mundstück dem Mund des Anwenders zugeleitet.

25 Besonders im Fall von Bernoulli-Inhalatoren kann der Luftkanal die Kammer mit dem Mundstück verbinden. In diesem Fall kann die Kammer auch einen weiteren Lufteinlasskanal oder eine Öffnung aufweisen. Bei der Kammer handelt es sich bei den Bernoulli-Inhalatoren bevorzugt um eine Kammer zur Aufnahme einer Kapsel (Kapselkammer), die erfindungsgemäß mit Mitteln zum seitlichen Öffnen der Kapsel versehen ist. Die Kapselkammer ist so gestaltet, dass die eingesetzte Reservoirkapsel im wesentlichen nur eine Bewegung in Längsrichtung vollführen kann, wenn ein im wesentlichen parallel zur Längsachse der Kapsel geführter Luftstrom durch die Kapselkammer geführt wird und entlang ihrer Querachse nur einen geringen

Spielraum aufweist. Solche Kapselkammern sind für Bernoulli-Inhalatoren typisch. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung kann die Kammer auch als Vorratskammer oder Dosierkammer bezeichnet werden.

- 5 Die aus dem Stand der Technik bekannten Pulverinhalatoren besitzen eine glatte, unstrukturierte Innenoberfläche. Gleiches gilt für andere Elemente, die mit dem Pulveraerosol in Kontakt kommen können. Erfindungsgemäß weicht die Struktur der Innenoberfläche dieser, eine kritische Innenoberfläche aufweisenden Teile von einer solchen unstrukturierten oder glatten Oberfläche ab. Unter unstrukturiert oder glatt werden im Sinne der vorliegenden Erfindungsbeschreibung
- 10 Oberflächen verstanden, die keine der im Rahmen der Erfindung beschriebenen Oberflächenstruktur aufweisen.

- Für die erfindungsgemäßen Pulverinhalatoren können alle eingangs im Abschnitt Stand der Technik beschriebenen Inhalatoren verwendet werden. Um Wiederholungen zu vermeiden,
- 15 sollen daher an dieser Stelle die eingangs genannten Merkmale dieser Inhalatoren nicht noch einmal aufgeführt werden, sondern es wird auf diesen Abschnitt ausdrücklich verwiesen. Von besonderem Interesse sind die Inhalatoren der DE 3345722, WO 91/02558 oder der EP 0911047. D.h. die in dem Abschnitt Stand der Technik einleitend für die allgemein beschriebenen Pulverinhalatoren genannten Merkmale treffen mit Ausnahme der in Bezug auf die Gestaltung
- 20 der Innenoberfläche der mit dem Pulveraerosol in Berührungen kommenden Teile
- Das trifft ebenso für den erfindungsgemäßen Pulverinhalator zu und sollen deshalb an dieser Stelle nicht noch einmal genannt werden. In einem bevorzugten erfindungsgemäßen Inhalator können die im selben Abschnitt genannten Kapseln eingesetzt werden.

- 25 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden die inneren Oberflächen der mit dem Pulveraerosol in Berührungen kommenden Teile, also die Oberflächen, die am stärksten mit dem Pulveraerosol in Kontakt kommen, als kritische Oberfläche bezeichnet. Ausdrücklich gehören zu den kritischen Oberflächen das Mundstück und der in das Mundstück einmündende Luftkanal. Ggf. kann auch die Innenoberfläche des Unterteils oder der Platte eines eingangs beschriebenen
- 30 Inhalators gemäß der EP 0911047 mit der erfindungsgemäßen Struktur versehen sein.

Im Fall von Bernoulli-Inhalatoren (siehe z.B. DE 3345722, WO 91/02558 oder der EP 0911047), die erfindungsgemäß bevorzugt sind, zählt auch die Innenoberfläche der Kapselkammer zu der kritischen Innenoberfläche.

- 5 Im Fall von Inhalatoren gemäß der DE 3348370, DE 3336486, DE 4106379 sowie der unten genannten US-Pendants kann auch die Kammer zur Aufnahme der Blisterpackung zur kritischen Oberfläche dazugerechnet werden.

10 Im Fall eines Inhalators, der das eingangs für die US 4524769 beschriebene Prinzip nutzt, kann auch die Vorratskammer eine kritische Oberfläche aufweisen.

Bei Inhalatoren mit einem Separator kann ggf. auch dieser eine solche kritische Oberfläche aufweisen. Ein solcher Separator wird beispielsweise in der EP 0633792 beschrieben.

- 15 Erfindungsgemäß ist zumindest ein Teil der kritischen Oberfläche der Pulverinhalatoren mit einer Mikro- oder Nanostruktur versehen. Oberflächen mit einer Mikrostruktur, die selbstreinigende Eigenschaften aufweisen, beschreibt die EP 72514 auf die hiermit inhaltlich Bezug genommen wird.

- 20 Bevorzugt ist die innere Oberfläche des Mundstücks wenigstens zu 20% seiner Oberfläche mikro- oder nanostrukturiert, stärker bevorzugt sind es wenigstens 50%, noch stärker bevorzugt wenigstens 75%.

- 25 Im Fall von Bernoulli-Inhalatoren ist bevorzugt auch oder nur die innere Oberfläche der Kapselkammer wenigstens zu 20% seiner Oberfläche mikro- oder nanostrukturiert, stärker bevorzugt sind es wenigstens 50%, noch stärker bevorzugt wenigstens 75%.

- 30 Im Fall von Inhalatoren mit Blisterpackungen oder Förderbändern ist bevorzugt die innere Oberfläche des in das Mundstück einmündenden Luftkanals wenigstens zu 20% seiner Oberfläche mikro- oder nanostrukturiert, stärker bevorzugt sind es wenigstens 50%, noch stärker bevorzugt wenigstens 75%.

Die äussere Gestaltung der Teile, die eine kritische Innenoberfläche aufweisen, spielt im Rahmen der vorliegenden Erfindung keine wesentliche Rolle und kann analog den aus dem Stand der Technik bekannten Geräten nachempfunden sein. So wird z.B. in Bernoulli-

- 5 Inhalatoren die äussere Gestalt der Kapselkammer durch ihre Lage und ihrer eventuellen Bewegungen im Inhalator oder den Bewegungen von anderen Teilen des Inhalators um die Kapselkammer bestimmt.

Die erfindungsgemäße Strukturierung der kritischen Oberfläche wird erreicht, indem zumindest
10 auf Teilen der kritischen inneren Oberfläche Erhebungen und Vertiefungen ausgebildet sind.

Die Erhebungen und Vertiefungen können die Form von Spitzen, Kugeln, planen Flächen, keilförmig, halbkugelförmig etc. sein.

- 15 Sie können eine zufällige Anordnung aufweisen oder geordnet sein, z.B. in Reihen, Kreisen, zick-zack-förmig, meanderförmig etc.

Der Abstand zwischen den Erhebungen der Oberflächenstruktur liegt im Bereich von 0,1 bis 200 Mikrometer, vorzugsweise 0,1 bis 100 Mikrometer. Stärker bevorzugt sind Abstände von 0,1 bis
20 10 Mikrometer, am stärksten bevorzugt sind Abstände von 0,1 bis 1 Mikrometer.

Um eine optimale Ausbringung der Partikel zu gewährleisten, sollten Abstände von 1 bis 25 Mikrometer vermieden werden.

- 25 Die Höhe der Erhebungen bzw. die Tiefe der Vertiefungen liegt im Bereich von 0,1 bis 100 Mikrometer, vorzugsweise 0,1 bis 50 Mikrometer. Am stärksten bevorzugt sind Abstände von 0,1 bis 10 Mikrometer.

Bevorzugt stehen die Erhebungen der Oberflächenstrukturen so dicht beisammen, dass
30 hydrophile Flüssigkeitstropfen, z.B. Wassertropfen, auf den Erhebungen abrollen ohne dabei den Untergrund wirklich zu berühren. Gleichzeitig dürfen die Erhebungen der Oberflächenstrukturen

nicht zu eng beieinander liegen oder die Vertiefungen nicht zu flach sein, damit sie in Bezug auf die Tröpfchengrösse der Flüssigkeit nicht eine geschlossene Oberfläche bilden, bei der die Oberflächenkräfte zwischen Tropfen und Oberfläche voll zum Tragen kommen. Es sollte daher angestrebt werden, dass mit zunehmendem Abstand der Erhebungen auch die Höhe der

- 5 Erhebungen vom Untergrund zunehmen sollte. Bevorzugt sind Oberflächen mit Erhebungen, die 0,1 bis 50 Mikrometer aufweisen und bei denen der Abstand zwischen den Erhebungen 0,1 bis 100 Mikrometer beträgt.

- 10 Bevorzugt bestehen die kritischen Oberflächen aus hydrophoben Materialien oder haltbar hydrophobierten Materialien oder sie sind mit solchen Materialien beschichtet und die Erhebungen sind nicht durch Wasser oder durch Wasser mit Detergenzien ablösbar. Als Materialien können Kunststoffe, Metalle, Keramiken, Gläser etc. eingesetzt werden.

- 15 Bevorzugte Materialien sind Glas und/oder Keramiken und/oder Metalle und/oder Kunststoffe, wie Polyethylen, Polypropylen, Polycarbonat, Polyacrylate, Polyester, Silane usw. Kunststoffe sind bevorzugt. Ggf. kann ein solcher Kunststoff mit einer Lackschicht eines anderen Kunststoffes versehen sein, der die Oberflächenstruktur trägt.

- 20 Derartige strukturierte Oberflächen lassen sich entweder dadurch herstellen, dass die Oberflächenstrukturen bereits bei der Herstellung aus hydrophoben Materialien geschaffen werden oder erst nachträglich durch subtraktive oder additive Behandlung der Oberflächen geschaffen werden. Zu diesen Verfahren zählen nachträgliches Prägen, Ätzen, Laserablation, galvanische Abtragungen, Aufkleben einer strukturierten Folie, Aufkleben eines Pulvers, Besprühen mit Suspensionen, Abscheidung von Sublimaten etc..

- 25 Schliesslich ist es möglich, derartige selbstreinigende Oberflächen von Gegenständen durch nachträgliches haltbares Hydrophobieren von zuvor hergestellten Oberflächen mit den gewünschten Strukturen zu schaffen.

- 30 Eine Möglichkeit zum nachträglichen haltbaren Hydrophobieren ist die nachträgliche Silanisierung von zuvor hergestellten Oberflächen mit den gewünschten Strukturen. Eine

Silanisierung kann auf allen Materialien erfolgen, die von Natur aus hydrophil sind, aber in der Lage sind, mit den reaktiven Gruppen der Silane zu reagieren, so dass letztendlich die Oberfläche aus den hydrophoben Resten der Silane besteht.

- 5 Um die gewünschten Oberflächenstrukturen bereits bei der Herstellung aus hydrophoben Polymeren zu schaffen, können die Gegenstände von vornherein in Formen hergestellt werden, die das Negativ der gewünschten Oberflächenstruktur aufweisen.

10 Weiterhin ist es möglich, die hydrophoben Polymeren in Form von Lösungen und/oder Dispersionen aufzutragen, die beim Antrocknen und Abbinden zu den gewünschten Oberflächenstrukturen führen.

Derartige Strukturen entstehen beispielsweise aus selbstorganisierenden Polymeren oder unter Bedingungen, wie sie von der Herstellung von Mattlackoberflächen prinzipiell bekannt sind.

15


Sofern es nicht möglich oder nicht erwünscht ist, die gewünschten Oberflächenstrukturen von vornherein zu schaffen, kann dies auch nachträglich geschehen, und zwar beispielsweise durch nachträgliches Prägen oder Ätzen. Das Prägen kann beispielsweise durch geheizte oder heizbare Prägestempel erfolgen. Das Ätzen kann erfolgen mit den bekannten Mitteln der chemischen
20 Ätzung oder durch physikalische Methoden wie der Ionenätzung mit Sauerstoff oder anderen Bestrahlungen, die zu einer Aufrauung der Oberfläche und einer damit erfindungsgemäß
brauchbaren Oberflächenstruktur führen.

25 Die Art und Weise nach der eine Oberflächenstruktur geschaffen wird hängt vom gewählten Material und der gewünschten Mikrostruktur ab.


Weiterhin hat sich gezeigt, dass es auch möglich ist, die gewünschte Oberflächenstruktur zu erhalten durch Aufkleben eines Pulvers aus den hydrophoben Polymeren. Pulver von hydrophoben Polymeren mit der gewünschten Korngrösse sind erhältlich. Optimale Ergebnisse
30 werden aber nur erzielt, wenn man Pulver einsetzt mit relativ enger Korngrößenverteilung.

Wie bereits geschildert zählt z.B. die Innenoberfläche des Mundstücks bei allen Arten von Pulverinhalatoren zu den kritischen Oberflächen. Die Gestalt des Mundstücks wird im wesentlichen durch seine Funktion definiert.

- 5 Das Mundstück, das im allgemeinen röhrenförmig, gegebenenfalls etwas abgeflacht ist, kann axial oder auch in einem Winkel zur Achse des mit ihm verbundenen Luftkanals angeordnet oder seitlich zur dieser Achse versetzt sein.

Im Fall der bevorzugten Bernoulli-Inhalatoren gehört neben der Innenoberfläche des
10  Mundstücks auch die der Kapselkammer zu den kritischen Oberflächen. Deshalb soll an dieser Stelle näher auf diese beiden Elemente eingegangen werden.

Bei dem Mundstück handelt es sich im einfachsten Fall um ein Rohr, das auf der einen Seite mit der Kapselkammer in Verbindung steht und auf der andere Seite offen ist.

- 15 Es kann als Kappe ausgebildet sein, die auf ein Unterteil des Inhalators aufgesetzt wird, welches die Kapselkammer beinhaltet. Diese Kappe kann am Inhalatorgehäuserand um eine senkrecht zur Inhalatorlängsachse liegende Achse schwenkbar angelenkt sein. Mundstück und Unterteil des Inhalatorgehäuses können aber auch durch eine übliche Steckverbindung aneinander befestigt sein. Durch die Lösbarkeit bzw. Verschwenkbarkeit der beiden Teile ist jedenfalls der Zugang
20 insgesamt, einerseits zur Kapselkammer und der Schneidevorrichtung im Gehäuseunterteil und
 andererseits zu den innen liegenden Teilen, wie der Siebplatte, des Gehäuseoberteiles (der mundstückartigen Kappe) wesentlich vereinfacht.

- Zum Austausch der verbrauchten Kapseln gegen unverbrauchte wird in einer solchen
25 Ausführungsform das Mundstück hochgeklappt oder die Steckverbindung zwischen Mundstück und Gehäuseunterteil gelöst. Die Kapselkammer ist dann frei zugänglich, so dass die entleerte Kapsel entnommen und eine gefüllte eingelegt werden kann. Sodann wird das Gerät zugeklappt bzw. zusammengesteckt.

- 30 Die innere Gestaltung der Kapselkammer ist typischerweise derart, dass sie einen nach zwei Seiten hin offenen Hohlraum zur Aufnahme einer Einwegkapsel für pharmazeutisch aktive

Inhalativa aufweist. Bevorzugt liegen diese beiden Öffnungen an gegenüberliegenden Seiten oder in deren unmittelbarer Nähe. Die innere Form kann z.B. die eines bevorzugt gleichförmigen Zylinders oder Quaders sein. Bevorzugt ist die innere Gestalt an die Form eines Zylinders angelehnt.

5

Die Dimension der Kapselkammer ist an die der Kapsel angepasst. Dabei hat der Hohlraum bevorzugt einen Durchmesser, der 1,1- bis 2,5mal so gross ist wie der Kapseldurchmesser. Bevorzugt ist der Querschnitt 1,1- bis 2,2mal, insbesondere 1,2- bis 1,6mal so gross ist wie der Kapseldurchmesser.

10 Die Länge des inneren Hohlraums der Kapselkammer ist 1,02- bis 2mal so gross ist wie die Länge der Kapsel, vorzugsweise 1,04- bis 1,8-, insbesondere 1,1- bis 1,6mal so gross ist wie die Länge der Kapsel. Dabei soll der Durchmesser der Kammer kleiner sein als die Länge der Kapsel, so dass die Kapsel in der Kammer in der Längsrichtung gehalten ist und nicht auf die Seite kippen kann.

15

Zur Verdeutlichung werden im Folgenden einige Beispiele für typische Kapseldimensionen gegeben, die Rückschlüsse auf die Grösse der Kapselkammer zulassen.

Gesamtlänge der geschlossenen Kapsel: 26,1 \pm 0,3 mm; 23,3 \pm 0,3 mm; 24,2 \pm 0,3 mm;
20 21,7 \pm 0,3 mm; 19,4 \pm 0,3 mm; 18,0 \pm 0,3 mm; 15,9 \pm 0,3 mm; 14,3 \pm 0,3 mm; 11,1 \pm 0,3 mm.

Äusserer Durchmesser der Kapselkörper: 9,55 mm; 8,18 mm; 7,36 mm; 7,34 mm; 6,63 mm; 6,07 mm; 5,57 mm; 5,05 mm; 4,68 mm.

Äusserer Durchmesser der Kapselkappen: 9,91 mm; 8,53 mm; 7,66 mm; 7,64 mm; 6,91 mm; 6,35 mm; 5,83 mm; 5,32 mm; 4,91 mm.

25 Die handelsüblichen Kapseln weisen die sogenannte Grösse 3 auf, wie sie zumindest in Deutschland bekannt ist. Bei den beschriebenen Teleskopkapseln beträgt dabei der Durchmesser des Oberteils 5,83, der Durchmesser des Unterteils 5,57 mm.

30 Die Kapselkammer weist zwei Öffnungen auf, einen Zugang für einströmende Luft und einen Luftausgang. Der Lufteinlass ist von geringerem Querschnitt als die Kapselkammer, so dass in

diesem Bereich der Kapselkammer eine relativ hohe Strömungsgeschwindigkeit der Luft auftritt und ein Pulver in der Kapsel durch den Bernoulli-Effekt ausgebracht wird. Die Lufteintrittsöffnung wird zweckmäßig zentral im Boden der Kammer angeordnet.

An der Luftauslassseite kann eine Siebplatte oder eine andere Einrichtung, wie z.B.

- 5 vorspringende Bauteile, ausgebildet sein, die verhindert, dass eine sich in der Kapselkammer bewegend Kapsel den Luftauslass blockieren kann oder dass eventuell entstandene Kapselbruchstücke in das Mundstück gesaugt werden.

Die Siebplatte kann dabei z.B. Teil eines trichterförmigen Verbindungsstückes sein, welches auf den Anfang des zum Mundstücks führenden Inhalationskanals so aufsteckbar ist, dass der

- 10 Trichterrand mit der Siebplatte in eine Einsatzplatte eingreift, die den Boden des Mundstückes bildet. Die Siebplatte kann aber auch im Klemmsitz zwischen dem Trichterrand des Verbindungsstückes und einem Anschlag der Einsatzplatte austauschbar befestigt sein.

Es können auch mehrere Öffnungen als Auslassöffnung vorgesehen sein. Der für das

- 15 Ausströmen der Luft aus der Kapselkammer zur Verfügung stehende Querschnitt ist zweckmäßig überall grösser als die Lufteinlassöffnung, damit die mit dem Arzneimittel beladene Luft möglichst ungehindert ausströmen kann. Die Luftaustrittsöffnung wird zweckmäßigerweise zentral in der Decke der Kammer angeordnet, kann aber auch seitlich davon im Deckenbereich angeordnet sein.

20

- Durch die Anordnung der beiden Öffnungen soll ein Luftstrom axial, d.h. vertikal, durch die Kapselkammer geführt werden.

Die Kapselkammer weist an wenigstens einer Stelle entlang ihrer Längsachse (bezogen auf den

- 25 Innenraum der Kapselkammer) eine Öffnung für oder eine Verbindung mit einer Schneidevorrichtung auf, die mit wenigstens zwei spitzen Nadeln oder Schneiden versehen ist, um eine in der Kapselkammer befindliche Kapsel aufzustechen oder aufzuschneiden. Diese Schneidevorrichtung ist gegen den Druck einer Feder ins Kammerinnere verschiebbar und wird über einen federnd gelagerten Betätigungsknopf bedient.

- 30 Da die Höhe der Kapselkammer durch die Länge der Arzneimittelkapseln bestimmt ist, sind auch die Spitzen bzw. Schneiden der Schneideeinrichtung bevorzugt im Bereich des oberen und

unteren Endes der Kapselkammer angeordnet. Die Seitenwand der Kapselkammer kann im Bereich ihres oberen und unteren Endes den Nadeln/Schneiden zugewandte radiale Bohrungen oder längliche Schlitzte aufweisen, die für die Durchführungen der Nadeln/Schneiden dienen. Die Dimension dieser Bohrungen/Schlitzte ist dem Querschnitt der Nadeln oder Scheiden
5 nachgebildet.

In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Bernoulli-Inhalators weist die Führung der Nadeln der Schneideeinrichtung eine Dichtungsplatte auf. Auf diese Weise wird die Dichtung zwischen der in Inhalationsposition befindlichen Kapselkammer und der
10 Schneidevorrichtung verbessert. Für die federnde Lagerung der Dichtungsplatte kann die Feder verwendet werden, welche das Rückstellen der Betätigungstaste der Schneidevorrichtung bewirkt.

Schliesslich ist in einer weiteren Ausführungsform ein Hebelsystem für die Betätigung der
15 Schneideeinrichtung vorgesehen. Dieses Hebelsystem wird vorzugsweise von einer am Boden oder der Seite des Gehäuses des Inhalators angebrachten Betätigungstaste aus betätigt. Das Hebelsystem kann aus einer Wippe und einem Kniehebel bestehen, wobei auf das eine Ende der Wippe die Betätigungstaste einwirkt, und das andere Ende der Wippe auf das eine Ende des Kniehebels drückt, wobei das an der Schneidevorrichtung befestigte andere Ende des Kniehebels
20 die Schneidevorrichtung vorschiebt. Wippe und Kniehebel sind vorzugsweise um Achsen schwenkbar in Halterungen gelagert, die am Gehäuse befestigt sind.

Die Kapsel soll für den Inhalationsvorgang nahe ihren beiden Enden geöffnet werden. Dabei sollen die halbkugelförmigen Kappen der Kapsel nicht beschädigt werden. Das ist deshalb
25 wichtig, weil die Kapsel bzw. Kapselkappe eine Art Ventilfunktion ausübt. Aufgrund der Druckverhältnisse wird die Kapsel gegen die einströmende Luft an die Einlassöffnung gezogen und verschliesst diese. Da der Benutzer weiter am Mundstück saugt, entsteht in der Kapselkammer ein Unterdruck, durch den die Kapsel mit der einströmenden Luft in Richtung auf den Luftauslass mitgerissen wird. Der nun am Lufteinlass entstehende Unterdruck bewirkt,
30 dass die Kapsel erneut an die Einlassöffnung gezogen wird. Der ganze Vorgang wiederholt sich

in rascher Folge, solange durch das Mundstück inhaliert wird, und versetzt die Kapsel in starke axiale Vibration.

5 Bevorzugte Bernoulli-Inhalatoren sind solche wie sie eingangs als Ausführungsformen der DE 3345722, der WO 91/02558 oder der EP 0911047 beschrieben worden sind. Auf die in diesem Abschnitt genannten Merkmale wird an dieser Stelle noch einmal ausdrücklich hingewiesen. Besonders bevorzugt ist der Inhalator wie er oben im Zusammenhang mit der EP 0911047 beschrieben worden ist.

10 In solchen Inhalatoren kann die erfindungsgemäße Kapselkammer als eine einzige Kammer ausgebildet sein, analog den Ausführungen zur DE 3345722 oder EP 0911047.

Die Kapselkammer kann aber auch Teil eines Kapselkammermagazins sein, wie es in der WO 91/02558 beschrieben wird.

15 Ein solcher Inhalator weist ein Revolvermagazin mit mehreren mit jeweils einer Kapsel bestückte, meist rohrförmige Kammern auf. Das Magazin ist an seinen beiden offenen Seiten durch jeweils eine Platte bedeckt, wobei die eine Platte die Lufteinlassöffnung und axial dazu die andere Platte die Luftauslassöffnung enthält. Da das Magazin innerhalb dieser Platten drehbar gelagert ist, kann jeweils eine der Kammern zwischen die beiden Öffnungen eingeschwenkt
20 werden und somit einen Teil des Inhalationsluft-Durchgangskanals bilden. Nach Beendigung eines Inhalationsvorganges wird das Revolvermagazin weitergedreht, bis die nächstfolgende Kammer in den Luftdurchgangskanal kommt. Dabei kann z.B. eine der beiden Platten von dem Magazin getrennt werden, um die verbrauchten Kapseln aus den Kammern herauszunehmen oder das ganze Magazin kann z.B. zum Auffüllen herausgenommen werden.

25 In einer solchen Weiterbildung der Erfindung ist das Revolvermagazin lösbar im Inhalatorgehäuse angeordnet. Nach Verbrauch der im Revolvermagazin vorhandenen Kapseln kann somit das komplette Revolvermagazin ausgetauscht oder neu mit Kapseln gefüllt werden.

30 Das Inhalatorgehäuse kann einen exzentrisch angeordneten Stift besitzen, auf den das Revolvermagazin aufsteckbar ist.

Zur Fixierung der Position des Revolvermagazins kann man es mit den Kapselkammern jeweils zugeordneten Ausnehmungen für einen in dem Inhalatorgehäuse angeordneten federnd gelagerten Arretierbolzen versehen. Die Ausnehmungen sind so angeordnet, dass der

5 Arretierbolzen nur dann dort einrastet, wenn eine der Kapselkammern sich genau zwischen Luftein- und -auslass befindet.

Damit kann sichergestellt werden, dass sich das Revolvermagazin während der Inhalation nicht verschiebt. Die federnde Lagerung des Arretierbolzens sollte hinsichtlich der Federkonstanten so

10 gewählt werden, dass ein versehentliches Verdrehen des Revolvermagazins durch die Arretierung verhindert, andererseits bei stärkerer Krafteinwirkung das Revolvermagazin aus der Arretierung herausgedreht werden kann. Konische Ausgestaltungen des freien Endes des Arretierbolzens und entsprechend geformte Ausnehmungen wirken hierbei unterstützend.

- 15 Der Arretierbolzen ist vorzugsweise koaxial zum Luftdurchgangskanal unter der Kapselkammer angeordnet und weist eine Durchgangsbohrung auf, die gleichzeitig den bodenseitigen Lufteinlass bildet. Vorzugsweise ist der Arretierbolzen zentrisch im Inhalatorgehäuse angeordnet. Nach einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung wird der Arretierbolzen durch eine Feder beaufschlagt, deren anderes Ende auf einem im Inhalatorgehäuse lösbar befestigten
- 20 Stopfen aufliegt, der ebenfalls eine zentrale Durchgangsbohrung aufweist, die Teil des Luftdurchgangskanals ist.

- In einer bevorzugten Ausführungsform sind die Ausnehmungen für den Eingriff des Arretierbolzens bodenseitig in der Bodenplatte des Magazins konzentrisch zu den
- 25 Lufteintrittsbohrungen der Kapselkammern angeordnet und wie der Mantel eines mit der Basis nach aussen gewandten flachen Kegelstumpfes gestaltet. Es handelt sich also bei diesen Ausnehmungen um konische bzw. trichterförmige Erweiterungen der Lufteintrittsbohrungen, wobei der erweiterte Bereich dem Arretierbolzen zugewandt ist. Die durch die Erweiterung entstehenden Schrägen entsprechen in etwa den Abschrägungen am Kopf des Arretierbolzens.

In einer bevorzugten Ausführungsform weisen diese Ausnehmungen an der Basis des Kegelstumpfmantels, aber noch in der Bodenplatte, eine umlaufende Anschlagkante auf, die als Verdrehsicherung bzw. Anschlag für den Kopf des Arretierbolzens dient, wenn dieser in die Ausnehmung eingerastet ist. Aufgrund der besagten Anschlagkante kann man also bei
5 eingerastetem Arretierbolzen das Magazin nicht weiterdrehen.

In einer anderen Ausgestaltung dieser Ausführungsform nimmt die besagte Anschlagkante nur einen Teil oder die Hälfte des Umfangs der konischen Ausnehmung, also der trichterförmigen Erweiterung, ein und ist so angeordnet, dass sie das Verdrehen des Magazins bei eingerastetem
10 Arretierbolzen in einer Richtung sperrt, in der anderen Richtung aber zulässt, weil dort die schräge Wand der trichterförmigen Erweiterung der Ausnehmung glatt in die Aussenseite der Bodenplatte übergeht.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform weist nur eine der Ausnehmungen eine den
15 ganzen Umfang der Ausnehmung einnehmende Anschlagkante auf, so dass in dieser Ausnehmung bei eingerastetem Arretierstift ein Verdrehen des Magazins nicht möglich ist. Diese Position betrachtet man dann als Endposition eines Magazins, in dem alle Kapseln verbraucht sind. Alle anderen Ausnehmungen weisen bei dieser Ausführungsform nur die einseitige, d.h. in einer Richtung wirkende Verdrehungssperre auf, so dass das Magazin immer
20 nur in Richtung des Einschwenkens einer Kapselkammer mit einer unverbrauchten Kapsel gedreht werden kann, bis die zuvor geschilderte Endposition erreicht ist, in der die Arretierung vollständig ist. Der Benutzer weiss dann, dass das Magazin mit frischen Kapseln zu beschicken ist, wenn diese letzte Kapsel verbraucht ist.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform kann am Arretierbolzen eine Zunge befestigt sein, die sich bis zu einem Anschlag an der Innenseite der Bedienungstaste der
25 Schneidevorrichtung erstreckt, wenn der Arretierbolzen bei entnommenem Revolvermagazin seine obere Anschlagposition einnimmt. Die besagte Zunge wirkt in dieser Position als Sperre für die Schneideeinrichtung. Beim Einsetzen des Magazins wird der Arretierbolzen wieder nach
30 unten gedrückt und damit die Sperre der Schneidevorrichtung beseitigt.

Die Bestätigung der Schneidevorrichtung kann auch mit der Drehbewegung des Kapselmagazins gekoppelt werden, so dass mit einem Tastendruck zuerst eine Kapselkammer in die richtige Position gebracht wird und anschliessend sofort die Schneidevorrichtung angreift.

- 5 Werden das Revolvermagazin und der an dieses angrenzende Teil des Inhalatorgehäuses n-eckig ausgestaltet, wobei n eine ganze, die Anzahl der Kapselkammern angegebende Zahl ist, so lässt man vorteilhaft die Seitenflächen des Inhalatorgehäuseteils und des Revolvermagazins fluchten, wenn das Magazin in der richtigen Position ist. Man kann dann unmittelbar von aussen feststellen, ob die Kammer in dem durch den Lufteinlass und den Luftauslass definierten
- 10 Luftkanal liegt.

Neben den genannten Inhalatoren kann die Erfindung auch in Inhalatoren verwendet werden, wie sie durch die DE 3336486 (US 4627432 , US 4778054), DE 3348370 (US 4627432, US 540203), DE 4106379 (US 5590645, US 5860419, US 5873360, US 6032666, US 20020053344, US

15 20020066451, US 6378519) oder beispielsweise die DE 3274065 (US 4524769) offenbart werden.

Charakteristische Merkmale derselben können dem Abschnitt Stand der Technik entnommen werden.

- 20 Der erfindungsgemäße Inhalator ermöglicht gegenüber den aus dem Stand der Technik bekannten Geräten eine verlässlichere Ausbringung des Arzneimittels mit niedrigeren Standardabweichungen und garantiert eine gute Reinigung derselben.

- 25 Dabei war es nicht vorherzusehen, dass die strukturierten Oberflächenstrukturen mit Erhebungen und Vertiefungen in einem Pulverinhalator das Ausbringungsverhalten einer Pulverformulierung als Aerosol nicht nachteilig verändern.

Insbesondere war zu befürchten, dass feste Partikel stärker an einer strukturierten Oberfläche

30 anhaften als an einer glatten und damit zu einer schlechteren Ausbringung der Pulverinhalatoren und/oder zu einer Verschmutzung der Oberfläche führen würden.

Es hat sich aber erwiesen, dass die zur inhalativen Applikation geeigneten Pulverteilchen nicht stärker an einer mikrostrukturierten Oberfläche haften als an einer glatten und anhaftende Partikel ggf. mit Wasser rückstandsfrei entfernt werden können:

- 5 Auftreffende Wassertropfen drücken sich durch die Mikrostrukturen, und reißen dabei festsitzende Partikel mit sich.

Alternativ und/oder ergänzend zu den Ausführungen zu Pulverinhalatoren kann auch die Innenseite oder die Aussenseite der Bevorratungskapsel mit der erfindungsgemäßen

- 10 mikrostrukturierten Oberfläche versehen werden. Eine solche Kapsel ist bevorzugt zylindrisch mit sich verjüngenden Enden. Sie besteht aus wenigstens zwei Teilelementen, die teleskopartig ineinander geschoben werden. Bevorzugt besitzen diese Kapseln eine Längsachse und eine kürzere Querachse. Die Längsachse ist dabei diejenige Achse, die parallel zu den Erzeugenden des Zylindermantels liegt. Die Längsachse ist länger als die Querachse, so dass der Längsschnitt
15 der Kapsel eine ovale, der Querschnitt eine kreisförmige Geometrie aufweist.

Bevorzugt werden die wenigstens zwei Teilelemente in Richtung der Längsachse ineinander geschoben.

- 20 Einzelheiten zu den Kapselausführungen können dem Abschnitt Stand der Technik und anderen Stellen dieser Erfindungsbeschreibung entnommen werden. Insbesondere können Einzelheiten der EP 1100474 entnommen werden, auf die hiermit ausdrücklich verwiesen wird.

- 25 Analog dazu können auch die für die oben beschriebenen Inhalatoren erwähnten Blisterpackungen (DE 3348370, DE 3336486, DE 4106379) oder Förderbänder (US 4524769) auf ihrer Innen- und Aussenseite mit derartigen mikrostrukturierten Oberflächen beschichtet sein.

- 30 Solche Blister können ein Blisterbett mit napfartigen Vertiefungen oder Wannen aufweisen, die durch eine darüber liegende Folie verschlossen sind.

Bei diesen Blistern können die Wannen wie in einer Perlenkette nebeneinander liegen oder sie sind in Reihen angeordnet. Die Blisterbetten können aus einem Kunststoff oder einer Aluminiumfolie bestehen. Das Gleiche gilt auch für die Verschlussfolien.

5

Als Materialien können die im Stand der Technik offenbarten Materialien, wie Kunststoffe, Aluminiumfolien etc. verwendet werden.

10 Im folgenden soll die Erfindung anhand von Beispielen und Zeichnungen näher beschrieben werden.

Beispiele

Beispiel 1

15 Eine glatte Oberfläche aus Kunststoff wie Resopal oder Polyethylen wird gleichmässig dünn mit einem Klebstoff wie UHU PLUSs bestrichen und anschliessend mit einem Teflonpulver wie Hosta flons TF 9205 (mittlere Teilchengrösse 7 Mikrometer) beschichtet. Nach dem Aushärten entsteht eine Oberfläche, von der abgelagerte Partikel wie Russ und Farbpulver mit Wasser abgespült werden können.

20 Beispiel 2

Ein glattes hydrophobes Material wie PTFE wird erhitzt bis es plastisch verformbar ist. Es wird jetzt ein Highmeshsieb aus dem Offsetdruck auf die Oberfläche gedrückt und wieder entfernt.

25 Nach dem Abkühlen ist eine Oberfläche entstanden mit regelmäßig angeordneten Erhebungen und Vertiefungen vergleichbarer Höhe.

Durch Verwendung verschiedener Siebe unterschiedlicher Maschenweite und Dicke des Siebes können die Dimensionen verändert und optimal eingestellt werden. Die Eigenschaften der so erhaltenen Oberflächen sind dann optimal, wenn die Erhebungen abgerundete Spitzen aufweisen.

30 Diese Oberflächenstrukturen sind selbstverständlich auch durch beheizte Prägestücke oder

Walzen herstellbar. Entsprechende Folien können auf einen anderen glatten Untergrund aufgeklebt werden.

Beispiel 3

- 5 Es wird das Haftverhalten von Fenoterol auf Polyesterfolien mit strukturierter Acrylschicht untersucht.

Folie 1 trägt Strukturen im Bereich von 0,5 Mikrometer.

Folie 2 trägt Strukturen im Bereich von 2 Mikrometer.

Folie 3 trägt Strukturen im Bereich von 2 Mikrometern , mit 10 Mikrometer Überstruktur.

- 10 Als Referenz dient eine unstrukturierte Polyesterfolie.

Die Folien des Beispiels 3 wurden jeweils in den Deckel eines Behälters geklebt. Auf die Folienabschnitte werden definierte Pulvermengen an Fenoterol der Korngrösse 3,5 bis 4,2 Mikrometer mit Hilfe eines Kaskadenimpaktors aufgebracht. Der Impaktor wurde dabei mit einer Flußrate von 39 l/min betrieben und die Folien-Abschnitte auf der Abscheidestufe 2

- 15 platziert. Dieser Versuchsaufbau erlaubt es, auf den Folien gezielt definierte Pulvermengen mit Partikeln, deren aerodynamischer Durchmesser ca. 4,3 bis 5,2 Mikrometer beträgt, abzuscheiden.

Die Pulverhäufchen stellen keine Monoschicht, sondern ein Agglomerat aus Pulverteilchen auf.

Die Haftkräfte untereinander unterscheiden sich von denen zwischen Pulver und Folie.

- 20 Der Deckel wird auf einen Behälter gesetzt und in eine Zentrifuge gebracht. Durch Anfahren verschiedener Drehzahlen wird das Pulver durch die wirkende Fliehkraft von der Folie abgelöst und in einen Auffangbehälter geschleudert. Anschliessend wird die Differenz der Pulvermasse im Auffangbehälter und auf dem Folien-Abschnitt im Deckel bestimmt.

- 25 Ergebnis:

Wird die prozentual abgelöste Pulvermenge als Funktion des Verhältnisses G aus Fliehkraft zu Gewichtskraft der Pulverpartikel aufgetragen, so stellt sich diese Funktion als sigmoide Kurve dar, die im Anfangsbereich stark ansteigt, um bei höheren G -Werten ein konvergentes Verhalten zu zeigen. Der G -Wert ist auch ein Maß für die Haftkraft

- 30 eines Pulverpartikels an der Folienoberfläche.

Es zeigt sich, dass sich die aufgezeichneten Kurven für alle Folien nicht signifikant unterscheiden und das kein Unterschied zu dem unstrukturierten Referenzmaterial zu beobachten lässt. Allen Kurven ist mehr oder weniger gemeinsam, dass sich das Pulver erst ab G-Werten von 200 bis 800 von den Folien zu lösen beginnt. Bei G-Werten von 57000 liegt die prozentual abgelöste Pulvermenge bei 47 bis knapp 60%.

Für die

Folie 1 liegt der Wert bei $G = 57000$ zwischen ca. 49% und 56%,

Folie 2: liegt der Wert bei $G = 57000$ zwischen ca. 46% und 57%,

Folie 3: liegt der Wert bei $G = 57000$ bei ca. 60%.

10 unstrukturierten Referenz-Folie: liegt der Wert bei $G = 57000$ bei ca. 47 bis knapp 60%

Aus den gemessenen Kurven ergibt sich die Schlußfolgerung, dass an strukturierten Oberflächen, deren charakteristische Strukturgröße kleiner als der Durchmesser der Partikel ist, die Kräfte zur Ablösung der Partikel von der Oberfläche nicht grösser sind, als an einer unstrukturierten Oberfläche, d.h. es treten keine höheren Haftkräfte auf, die zu einer stärkeren Ablagerung führen würden.

Zeichnungen

Figur 1 zeigt eine typische zweiteilige Kapsel, die erfindungsgemäß mit der mikrostrukturierten Oberfläche versehen sein kann.

Figur 2 zeigt einen Inhalator, in der die erfindungsgemäße Kapsel verwendet werden kann.

Figuren 3 a bis d zeigen einen Pulverinhalator mit einem Revolvermagazin in dem die erfindungsgemäße Kapsel verwendet werden kann.

Figur 4 zeigt einen Pulverinhalator mit gegeneinander beweglichem Ober- und Unterteil.

Die Figuren 5 bis 9 zeigen Beispiele von Oberflächenstrukturen.

Figur 1 zeigt eine aus dem Stand der Technik bekannte Kapsel (1), bestehend aus einer Kapselkappe (2) und einem Kapselkörper (3). Man kann erkennen, dass der Aussendurchmesser des Kapselkörpers über weite Bereiche kleiner ist, als derjenige der Kapselkappe. Besonders augenfällig ist dies im Bereich des bodenständigen halbkugelförmigen Endes des Kapselkörpers
5 erkennbar.

Aus Figur 2 ist zu entnehmen, wie ein Inhalator aufgebaut sein kann, in den eine erfindungsgemäße Kapselkammer integriert ist. In einem Unterteil (5) mit optional zwei Fenstern (6) befindet sich eine Platte (7), die mit der Kapselkammer (4) verbunden ist.

10 Zum Öffnen der Kapseln in der Kapselkammer (4) dient der mit zwei speziell geschliffenen Nadeln versehene Knopf (8), der gegen den Druck der Feder (9) eingedrückt wird und dabei die Kapsel in der Kammer an zwei Stellen aufschneidet bzw. aufsticht. Beim Inhalieren durch das Gerät mittels des Mundrohrs (10), das mit dem Oberteil (11) verbunden ist, gelangt die Luft in das Unterteil (5) und von dort am
15 unteren Ende in die Kapselkammer (4). Das Gerät wird durch einen Deckel (12) verschlossen, der klappbar mit dem Unterteil (5), der Platte (7) und dem Oberteil (11) verbunden ist, so dass bei geschlossenem Deckel Staub nicht in das Gerät eindringen kann. In der Platte (7) können sich optional sacklochartige Kapselhalterungen befinden. Vorteilhaft ist eine Siebplatte (34), welche am unteren Ende des Mundrohrs (10) bzw.
20 des zur Öffnung des Mundstücks führenden Inhalationskanals befestigt ist und im geschlossenen Zustand des Inhalators die Luftauslassöffnung der Kapselkammer (4) bedeckt. Nicht dargestellt sind optionale Schnapphäkchen an der zur Platte (7) hin orientierten Seite des Mundrohrs (10) bzw. des Oberteils (11), die in die Platte (7) einrasten können. In diesem Fall weist die Platte (7) entsprechend komplementäre
25 Einrichtungen (Vertiefungen oder Löcher) auf. An der Platte (7) können ebenfalls z.B. seitlich Vorsprünge oder Schnapphäkchen ausgebildet sein, damit die Platte (7) in das Unterteil (5) einrasten kann. Die genannten Einrichtungen zum Einrasten des Mundstücks (10) bzw. des Oberteils (11) in die Platte (7) oder die der Platte (7) in das Unterteil (5) sind derart, dass sie einzelnen Elemente einfach wieder getrennt werden
30 können. Weiter kann an der Stelle des Deckels (12), die im geschlossenen Zustand über dem Knopf (8) liegt, so eine Nase ausgebildet sein, dass diese in eine Vertiefung auf der

Oberseite des Knopfes (8) eingreift und den Knopf (8) so blockiert, so dass der Knopf (8) im geschlossenen Zustand nicht gedrückt werden kann. Dadurch wird verhindert, dass bei vorzeitig in die Kapselkammer eingelegter Kapsel diese versehentlich gelocht werden kann.

5

Figur 3: Wie aus Fig. 3a, 3b und 3c ersichtlich, besteht ein Inhalator mit Revolvermagazin im wesentlichen aus einem Inhalatorgehäuse (5) mit einem Mundstück (10), das seitlich am oberen Rand des Inhalatorgehäuses (11) um eine Achse (13) schwenkbar angelenkt ist und einem Revolvermagazin (14) mit den Kapselkammern (4) zur Aufnahme der Kapseln. Das

10 ● Revolvermagazin (14) ist auf einen exzentrisch im Inhalatorgehäuse (5) angeordneten Stift (15) aufsteckbar. Nach Aufstecken des Revolvermagazins (14) wird das Mundstück (10) in seine Normalstellung – als Kappe auf dem Gehäuse – gebracht; der Inhalator ist funktionsfähig. Eine (nicht dargestellte) Kapsel kann nun über den Knopf (8) geöffnet werden. Wie aus Figur 3c ersichtlich, besitzt das Revolvermagazin (14) in diesem Fall 6 Kammern (4) zur Aufnahme der
15 nicht dargestellten Kapseln. Der Boden jeder Kammer (4) weist eine Lufteintrittsbohrung (16) auf. Ferner besitzt das Revolvermagazin (14) eine axiale Führung (17) für den Stift (15).

Wie aus Figur 3d ersichtlich, besitzt der Inhalator angrenzend an die unter dem Inhalationskanal (18) angeordnete Kammer (4) die Schneideeinrichtung (19), die über den Knopf (8) zu betätigen
20 ist. Diese Schneideeinrichtung (19) weist zwei Nadeln (20) auf, die in den oberen bzw. unteren Teil der besagten Kammer (4) radial eingeführt werden können, wobei die Revolvermagazin-Aussenwand zur leichteren Durchführung der Nadeln (20) an entsprechenden Stellen Durchbrüche oder geschwächte Bereiche (21) aufweist. Die Nadeln (20) dienen zum Öffnen der in der Kammer (4) befindlichen Kapsel in der Nähe von deren oberen bzw. unteren Ende. Das
25 Revolvermagazin (14) besitzt ferner unterhalb der Bohrungen (22) konische Ausnehmungen (23), in die ein Arretierbolzen (24) einrasten kann, sobald die entsprechende der Kammern (4) koaxial mit dem Lufteinlass bzw. Inhalationskanal (18) des Inhalatorgehäuses ist. Der Arretierbolzen ist an seinem in die Ausnehmung (23) eingreifenden Ende ebenfalls konisch gestaltet. Am gegenüberliegenden Ende ist er durch eine Feder (26) beaufschlagt, die sich auf
30 einem im Inhalatorgehäuse lösbar befestigten Stopfen (27) abstützt. Dieser Stopfen weist ebenso wie der Arretierbolzen eine zentrale Durchgangsbohrung auf, die als Lufteinlass (25) dient.

- Zur Vorbereitung des Inhalators wird bei eingelegtem Revolvermagazin (14) eine der Kammern (4) durch Drehung des Revolvermagazins in eine Position gebracht, in der die bodenseitige Bohrung (22) bzw. die konische Ausnehmung (23) koaxial zur Lufteinlassöffnung (25) ausgerichtet ist. Die Einstellung der Kammer (4) wird durch Einrasten des Arretierbolzens (24) in die Ausnehmung (23) erleichtert. Nach dem Einrasten des Bolzens fluchten die Lufteintrittsöffnung (25) und die Bodenöffnung (22) der Kammer (4). Die Kapselkappe steht dabei auf der besagten Bodenöffnung (22) und verschliesst diese. Durch Betätigung des Knopfs (18) gegen die Kraft einer Feder (9) werden die Schneiden (20) radial in Richtung auf die Kammer (4) bewegt, wobei sie zunächst die geschwächten Bereiche (21) durchstossen bzw. in passende Öffnungen in der Seitenwand des Revolvermagazins eintreten und schliesslich die Kapsel oben und unten nahe ihrem Ende öffnen. Dabei sollen die sich verjüngenden Kappen der Kapseln nicht zerstört werden, weil sie eine Art Ventilfunktion ausüben sollen.
- Wird nunmehr Luft über das Mundstück (10) angesaugt, so versetzt die von den bodenseitigen Öffnungen (28) des Gehäuses (5) und dem Lufteinlass (25) her in die Kammer (4) einströmende Luft die Kapsel in heftige Vibration, wirbelt das Pulver in der Kapsel auf, vermischt sich damit und wird schliesslich inhaliert. Das Mundstück (10) ist im allgemeinen röhrenförmig ausgebildet, kann jedoch auch der Mundform angepasst und abgeflacht sein. Ebenso sind in Abänderung der dargestellten Ausführungsform axiale oder in einem Winkel zur Achse der Kammer oder seitlich zur Kammerachse versetzt Mundstückanordnungen möglich.

- Bodenseitig kann das Mundstück (10) mit einer im wesentlichen geschlossenen Einsatzplatte (29) versehen sein. Diese Einsatzplatte (29) kann aber auch Durchbrechungen aufweisen. Ferner kann der Anfang des Inhalationskanals (18) mit einem Sieb bedeckt sein, welches verhindert, dass die Kapsel oder Kapselbruchstücke beim Inhalieren in den Inhalationskanal (18) im Mundstück gelangen. Alternativ hierzu können an der besagten Stelle Wandvorsprünge vorgesehen sein, welche die Kapsel zurückhalten. Die Siebplatte ist dann vorzugsweise im Zentrum der Einsatzplatte (29) angeordnet, vorteilhaft im Klemmsitz zwischen einem den Luftdurchlass umfassenden Anschlag (30) der Platte (29) und dem Rand eines trichterförmigen Verbindungsstückes (31), welches auf den Anfang (32) des Inhalationskanals (19) so aufgesteckt

ist, dass der Trichterrand der Einsatzplatte (29) zugewandt ist und mit dieser im Eingriff steht. Dort können auch die alternativ vorgesehenen Vorsprünge angeordnet sein.

Die in Figur 4 wiedergegebene Ausführungsform des erfindungsgemäßen Inhalators besteht aus dem Unterteil (5) und dem Mundstück (10), die zusammengesteckt werden. Das Unterteil enthält den Lufteinlasskanal (25) der mit dem Lufteinlass in die Kapselkammer (4) verbunden ist. Die Schneidevorrichtung (19) wird durch ein Federelement (9) in ihrer Normalposition gehalten. Das Mundstück (10) enthält die Kapselkammer (4). In die Verlängerung des Kapselraumes ragen Vorsprünge (33), die den Spielraum der Kapsel begrenzen. Eine Siebplatte (34) verhindert, dass z.B. Bruchstücke der Kapsel mit inhaliert werden können. Der Inhalator kann gegen den Druck eines Federelements (35) axial zusammengedrückt werden, wobei der obere Rand des Unterteils die Position (36) erreicht. In dieser Position können die Messer beziehungsweise Spitzen (20) der Schneidevorrichtung (19) durch die Öffnung (21) in die Kapselkammer (4) eindringen und die dort dann fixierte Kapsel öffnen.

Zur Benutzung des Inhalators nach Fig. 4 werden Unterteil (5) und Mundstück (10) auseinandergezogen, die Kapsel eingelegt und die beiden Inhalatorteile zusammengesteckt. Nach dem Zusammendrücken in Position (36) gegen das Federelement (35) wird die Schneidevorrichtung (19) betätigt und wieder losgelassen. Unter dem Druck des Federelementes (35) geht der Inhalator wieder in die in Figur 4 dargestellte Ausgangsposition über. Nun kann durch Einatmen durch das Mundstück (10) die Wirkstoffformulierung aus der nicht dargestellten Kapsel inhaliert werden.

Die Figuren 5 bis 9 zeigen Beispiele von Oberflächenstrukturen, wobei die Oberflächenstrukturen von den Folien nach Beispiel 3 dargestellt sind.

Folie 1 mit Strukturen im Bereich von 0,5 Mikrometer.

Folie 2 mit Strukturen im Bereich von 2 Mikrometer.

Folie 3 mit Strukturen im Bereich von 2 Mikrometer und 10 Mikrometer Überstruktur.

Patentansprüche

1. Pulverinhalator bestehend wenigstens aus einem Mundstück, einem in das Mundstück einmündenden Luftkanal und optional einer gegebenenfalls mit einem Lufteinlasskanal oder einer Luftöffnung versehenen Kammer zur Aufnahme des Wirkstoffs, zur Aufnahme einer
5 wirkstoffhaltigen Kapsel, einer wirkstoffhaltigen Blisterpackung und/oder zur Aufnahme eines wirkstoffhaltigen Förderbands, dadurch charakterisiert, dass zumindest ein Teile der inneren Oberfläche des Mundstücks, des Luftkanals und/oder der Kammer durch Erhebungen und/oder Vertiefungen mit einer Höhe/Tiefe von 0,1 bis 100 strukturiert sind.
- 10 2. Pulverinhalator nach Anspruch 1, dadurch charakterisiert, dass zumindest entweder die innere Oberfläche des Mundstücks, des Luftkanals und/oder der Kammer wenigstens zu 20% seiner Oberfläche mikro- oder nanostrukturiert ist, stärker bevorzugt zu wenigstens 50%, noch stärker bevorzugt zu wenigstens 75%.
- 15 3. Pulverinhalator nach Anspruch 1 oder 2, dadurch charakterisiert, dass die Abstände zwischen den Erhebungen und Vertiefungen im Bereich von 0,1 bis 200 Mikrometer liegen.
4. Pulverinhalator nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die inneren Oberflächen durch hydrophobe Materialien, wie Glas und/oder Keramiken
20 und/oder Metalle und/oder Kunststoffe, wie Polyethylen, Polypropylen, Polycarbonat, Polyacrylate, Polyester, Silane geschaffen werden.
5. Pulverinhalator nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die inneren Oberflächen durch subtraktive oder additive Behandlung der Oberflächen geschaffen
25 werden, wie Prägen, Ätzen, Laserablation, galvanische Abtragungen, Aufkleben einer strukturierten Folie, Aufkleben eines Pulvers, Besprühen mit Suspensionen, Abscheidung von Sublimaten.
6. Pulverinhalator nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass
30 der Pulverinhalator ein Bernoulli-Inhalator ist.

7. Pulverinhalator nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Inhalator eine Kapselkammer aufweist, die mit dem in das Mundstück einmündenden Luftkanal verbunden ist.
- 5 8. Pulverinhalator nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Kapselkammer einen Durchmesser hat, der 1,1- bis 2,5mal so gross ist wie der Kapseldurchmesser und eine Länge, die 1,02- bis 2mal so gross ist wie die Länge der Kapsel.
- 10 9. Pulverinhalator nach einem der Ansprüche 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Pulverinhalator eine Schneidevorrichtung aufweist, die mit wenigstens zwei spitzen Nadeln und/oder Schneiden bestückt ist, wobei die Nadeln und/oder Schneiden durch Öffnungen in die (den) Kapselkammer(n) eingeführt werden können.
- 15 10. Pulverinhalator nach einem der Ansprüche 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Inhalator aufweist
- a) ein nach oben hin offenes, becherförmiges Unterteil,
- b) eine Platte, welche die Öffnung des Unterteils bedeckt und senkrecht zu der die Kapselkammer ausgebildet ist, wobei an der Kapselkammer ein gegen eine Feder beweglicher Knopf vorgesehen ist, der zwei geschliffene Nadeln oder Schneiden zum
- 20 Öffnen der Kapsel aufweist,
- c) ein Oberteil mit dem Mundstück und dem Luftkanal, der ein Pulveraerosol leiten könnend das Mundstück mit der Kapselkammer verbindet und
- d) ein Deckel, wobei die Elemente a), b) c), und d) durch ein gemeinsames Scharnierelement miteinander verbunden sind, so dass sie gegeneinander klappbar
- 25 bewegt werden können.
11. Kapsel für einen Pulverinhalator, dadurch gekennzeichnet, dass die innere und/oder die äussere Oberfläche der Kapsel durch Erhebungen und/oder Vertiefungen mit einer Höhe/Tiefe von 0,1 bis 100 strukturiert ist.

12. Blisterpackung für einen Pulverinhalator, dadurch gekennzeichnet, dass die innere und/oder die äussere Oberfläche der Kapsel durch Erhebungen und/oder Vertiefungen mit einer Höhe/Tiefe von 0,1 bis 100 strukturiert ist.
- 5 13. Fördermembran für eine dosierte Wirkstoffmenge für einen Pulverinhalator, dadurch gekennzeichnet, dass die innere und/oder die äussere Oberfläche der Kapsel durch Erhebungen und/oder Vertiefungen mit einer Höhe/Tiefe von 0,1 bis 100 strukturiert ist.
- 10 14. Kapsel, Blisterpackung oder Fördermembran nach einem der Ansprüche 11, 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, dass die innere Oberfläche mikro- oder nanostrukturiert ist.
- 15 15. Kapsel, Blisterpackung oder Fördermembran nach einem der Ansprüche 11, 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, dass die äussere Oberfläche mikro- oder nanostrukturiert ist.
- 15 16. Kapsel, Blisterpackung oder Fördermembran nach einem der Ansprüche 11, 12, 13, 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Oberfläche wenigstens zu 20% seiner Oberfläche mikro- oder nanostrukturiert ist, stärker bevorzugt zu wenigstens 50%, noch stärker bevorzugt zu wenigstens 75%.
- 20 17. Kapsel, Blisterpackung oder Fördermembran nach einem der Ansprüche 11, 12, 13, 14, 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Abstände zwischen den Erhebungen und Vertiefungen im Bereich von 0,1 bis 200 Mikrometer liegen.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Pulverinhalatoren, bei denen zumindest ein Teil der inneren Oberflächen, die mit dem Pulveraerosol in Berührung kommen können, mikrostrukturiert ist. Bevorzugt handelt es sich dabei um einen nach dem Bernoulli-Prinzip arbeitenden Pulverinhalator

5 (Bernoulli-Inhalator).

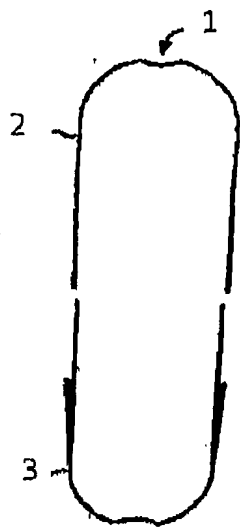


Fig. 1

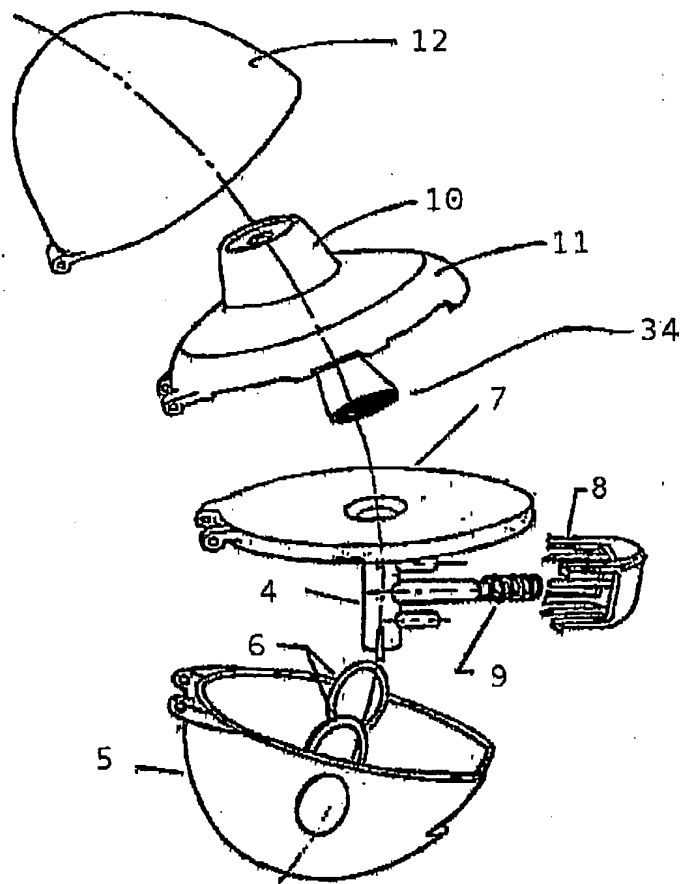


Fig. 2

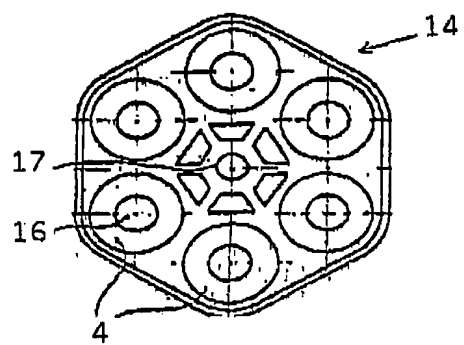


Fig. 3c

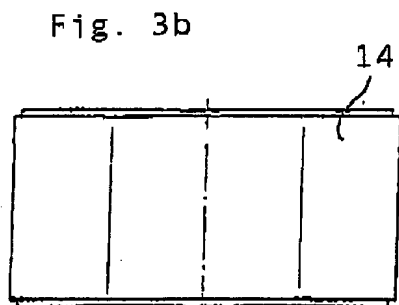


Fig. 3b

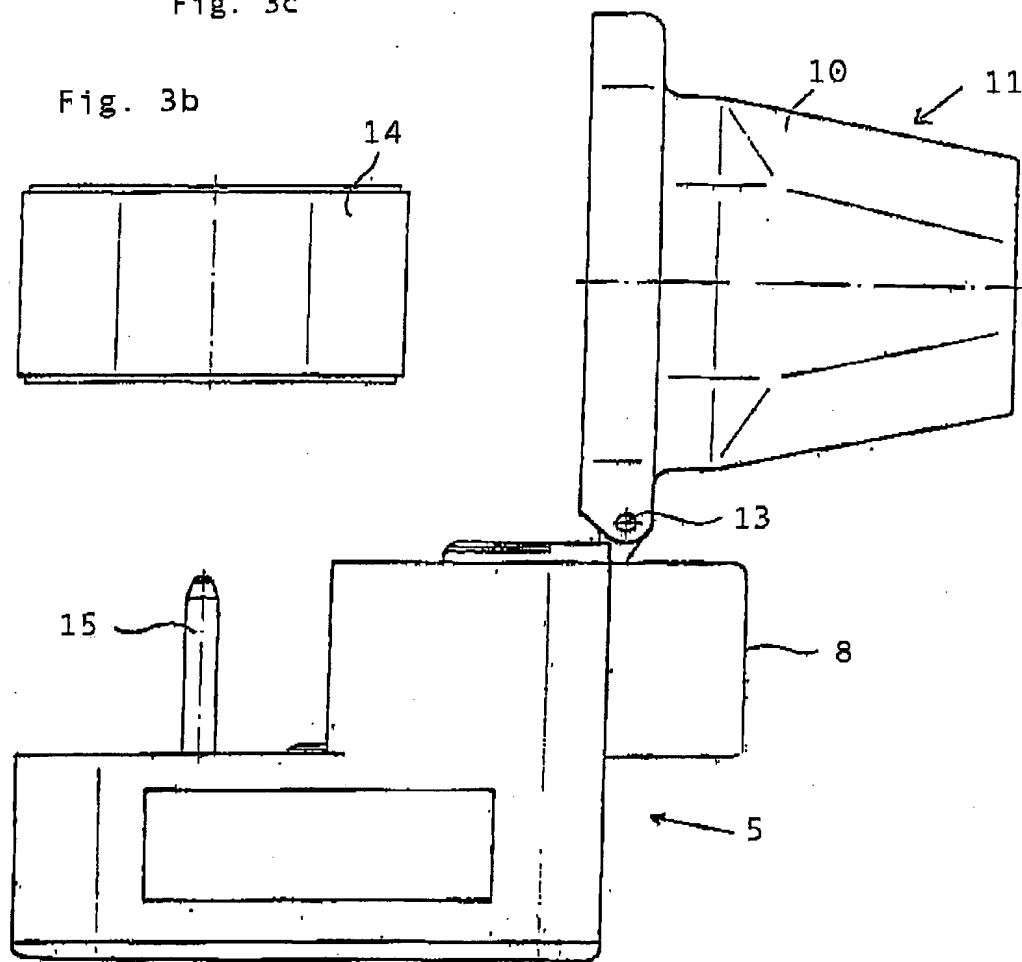


Fig. 3a

Fig. 3

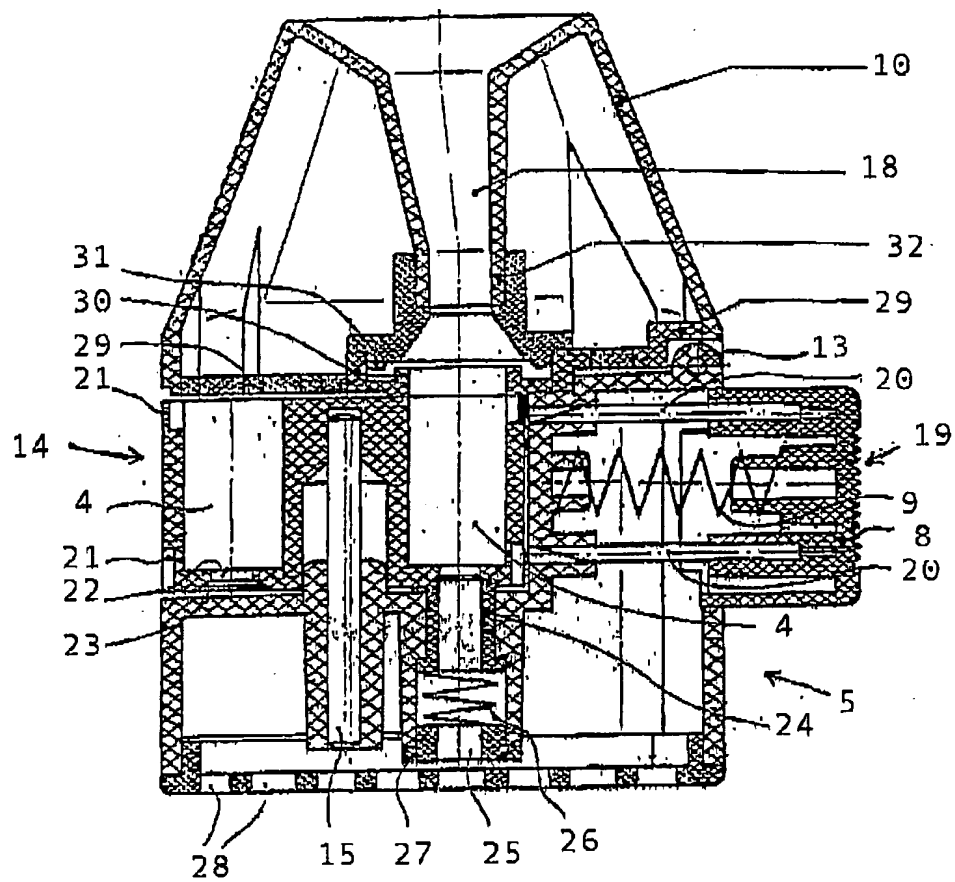


Fig. 3d

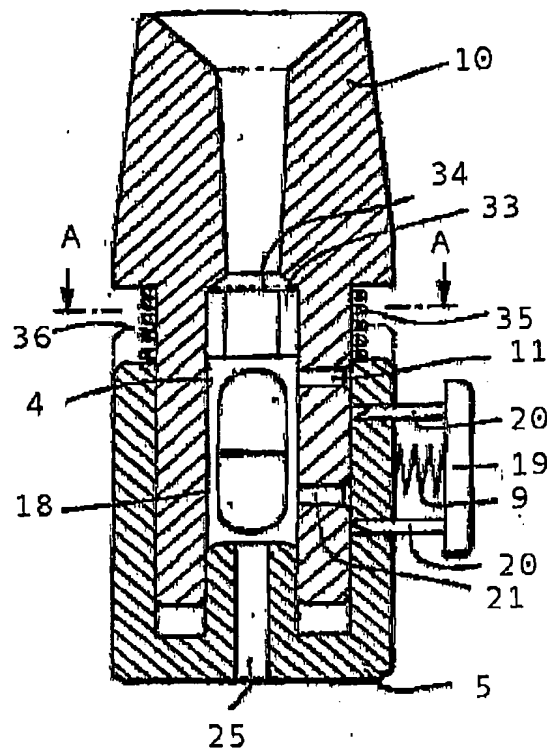


Fig. 4

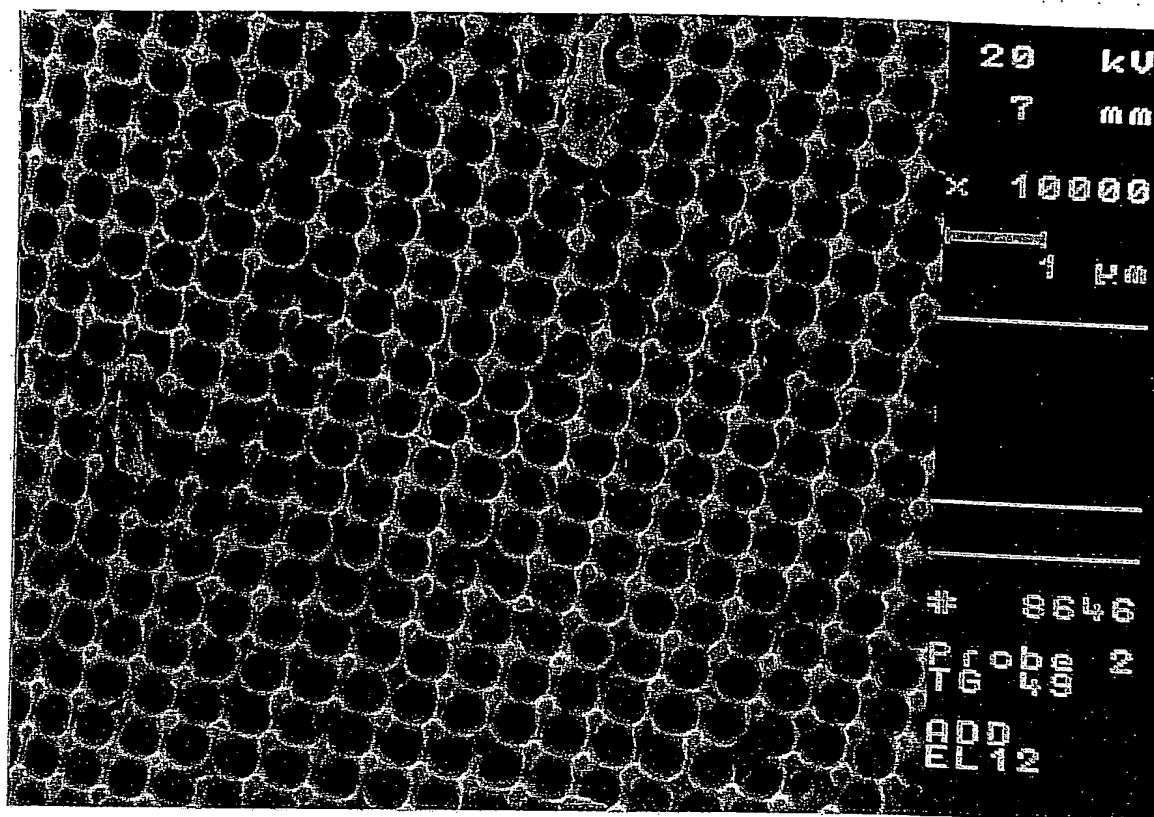


Fig. 5

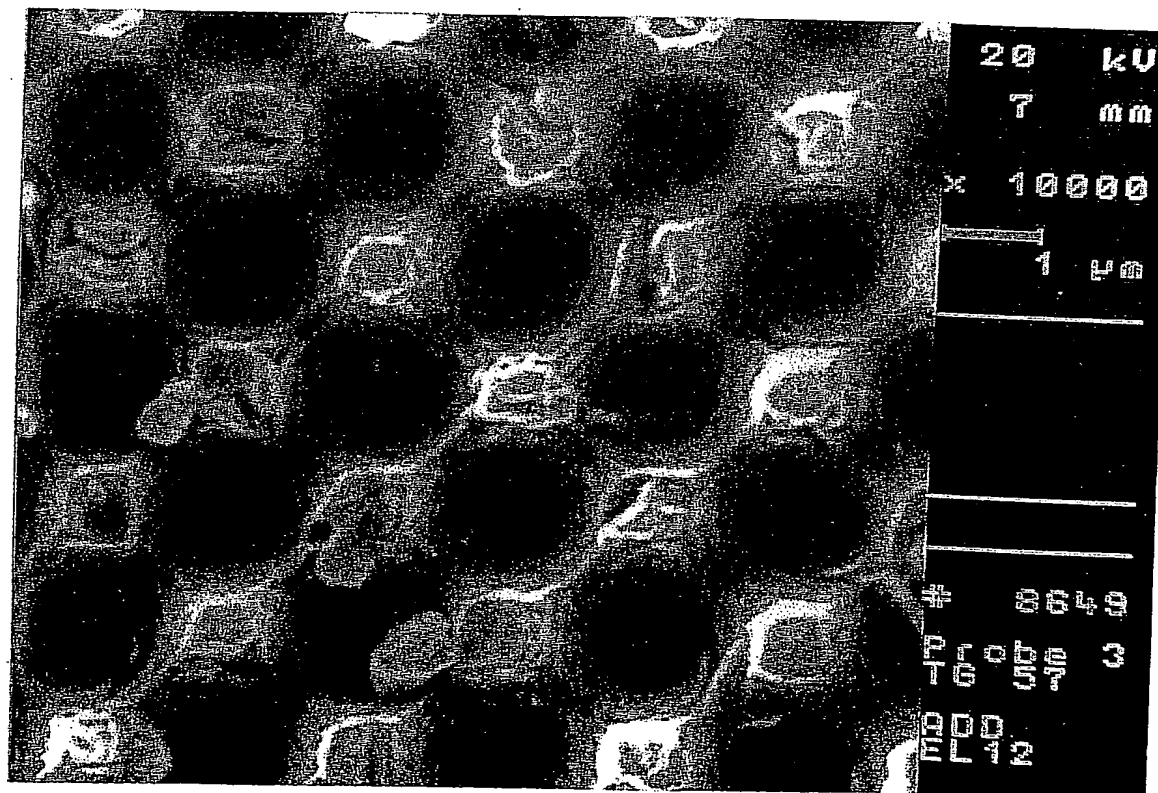


Fig. 6

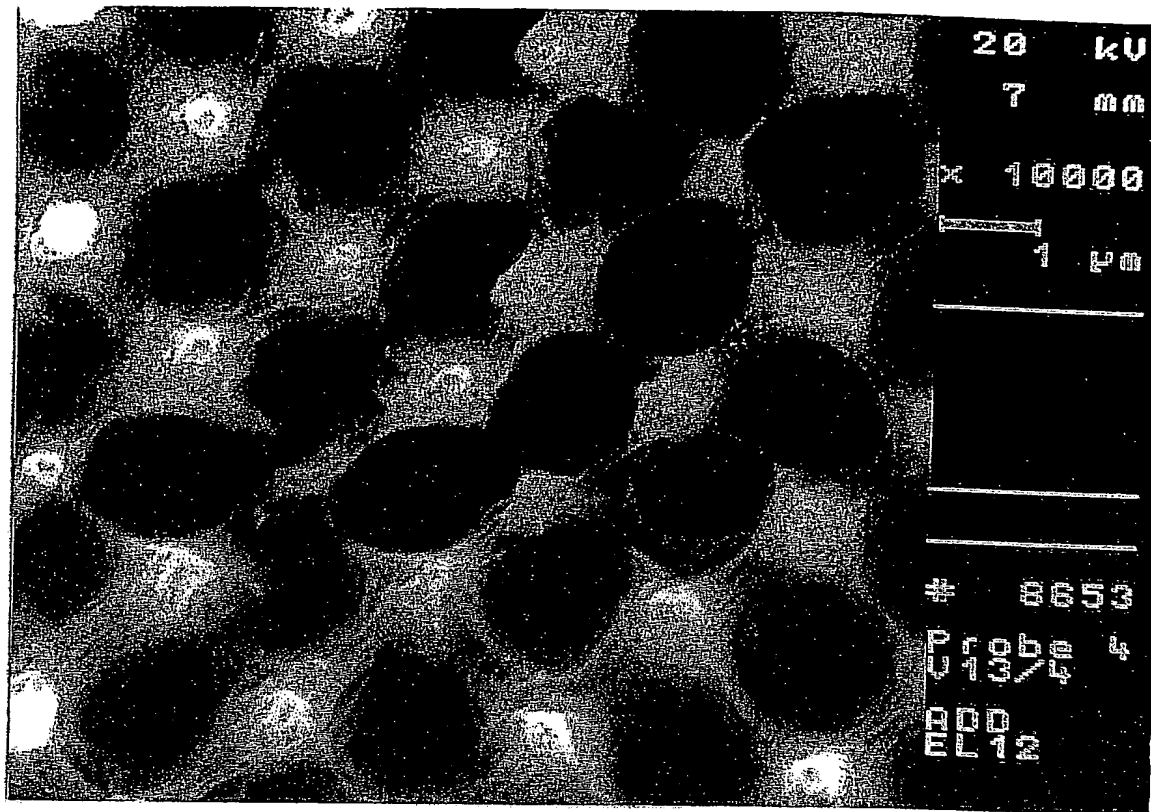


Fig. 7

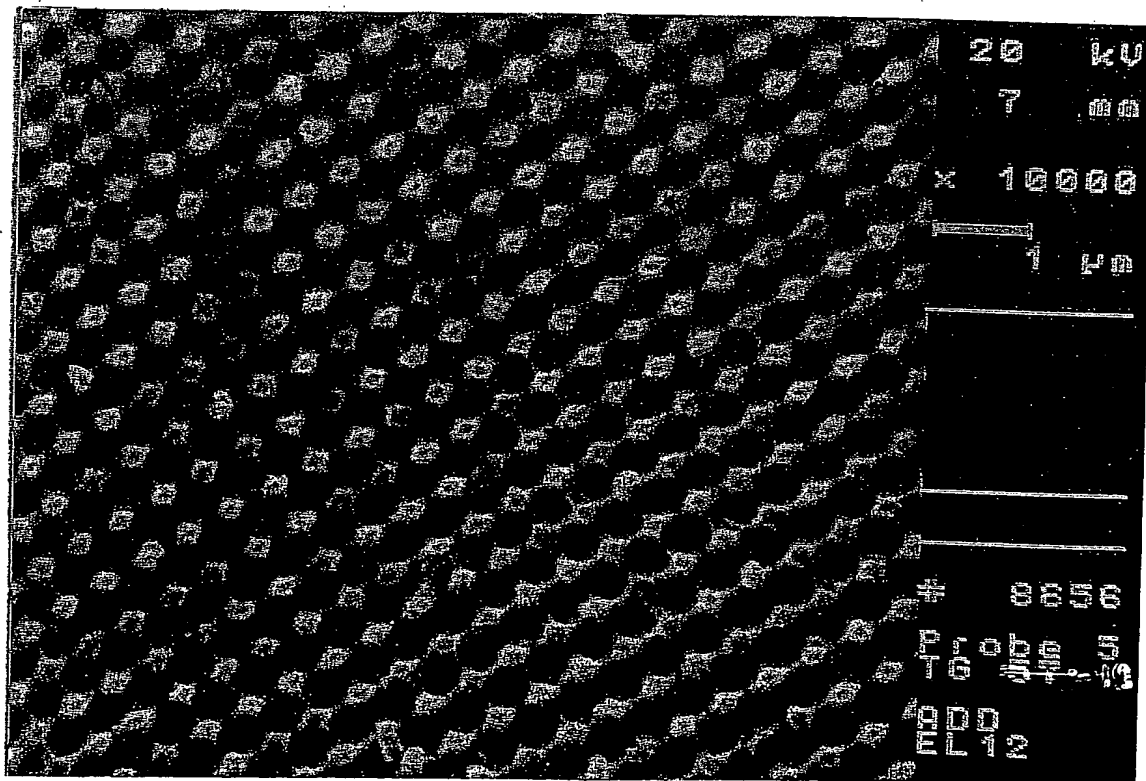


Fig. 8

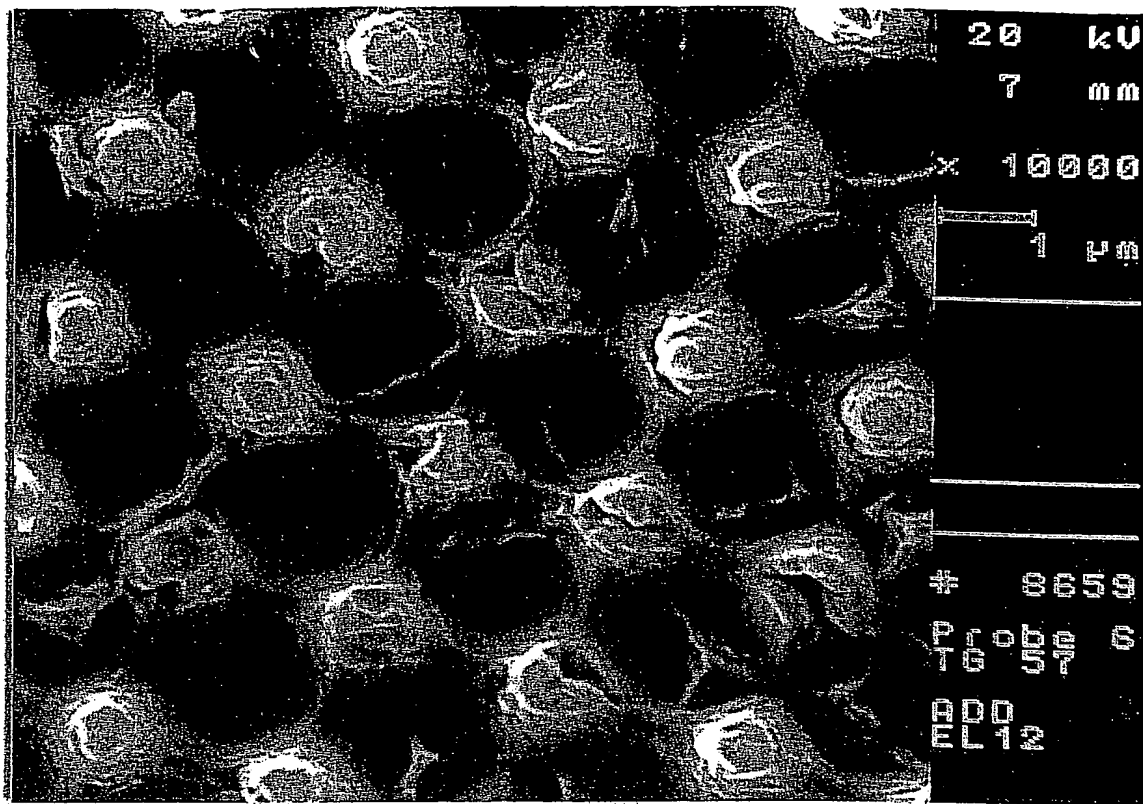


Fig. 9